INOmax®

nitric oxide for inhalation

100 ppm

800 ppm

ACTIONS AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Nitric oxide is a compound produced by many cells of the body. It relaxes vascular smooth muscle by binding to the heme moiety of cytosolic guanylate cyclase, activating guanylate cyclase and increasing intracellular levels of cyclic guanosine 3',5'-monophosphate, which then leads to vasodilation. When inhaled, nitric oxide produces selective pulmonary vasodilation. Nitric oxide is very rapidly inactivated by binding to hemoglobin. Thus, delivered via inhalation, nitric oxide improves V/Q matching and is a selective pulmonary vasodilation agent.

Inhaled nitric oxide appears to increase the partial pressure of arterial oxygen (PaO_2) by dilating pulmonary vessels in better ventilated areas of the lung, redistributing pulmonary blood flow away from lung regions with low ventilation/perfusion (V/Q) ratios toward regions with normal ratios.

Effects on Pulmonary Vascular Tone in PPHN: Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) occurs as a primary developmental defect or as a condition secondary to other diseases such as meconium aspiration syndrome (MAS), pneumonia, sepsis, hyaline membrane disease, congenital diaphragmatic hernia (CDH), and pulmonary hypoplasia. In these states, pulmonary vascular resistance (PVR) is high, which results in hypoxemia secondary to right-to-left shunting of blood through the patent ductus arteriosus and foramen ovale. Inhalation of nitric oxide reduces the oxygenation index (OI= mean airway pressure in cm H_2O x fraction of inspired oxygen concentration [FiO_2] x 100 divided by systemic arterial concentration in mmHg [PaO_2]) and increases PaO_2.

Clinical Studies

The efficacy of INOmax has been investigated in term and late pre-term newborns with hypoxic respiratory failure, resulting from a variety of etiologies, who had oxygenation index (OI) measurements of ≥ 25 cm H_2O/mmHg.
In a post-hoc subgroup analysis of data from the NINOS and CINRGI studies, the clinical benefit measured by the receipt of ECMO was greater for the subgroups of patients who did not meet the study ECMO criteria at study entry (NINOS) or whose baseline OI was less than 40 cm H_2O/mmHg (CINRGI).

NINOS study: The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study (NINOS) group conducted a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial in 235 neonates (≥ 34 weeks gestational age) with hypoxic respiratory failure and OI values of ≥ 25 cm H_2O/mmHg.

The objective of the study was to determine whether inhaled nitric oxide would reduce the occurrence of death and/or initiation of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in a prospectively defined cohort of term or late pre-term neonates with hypoxic respiratory failure unresponsive to conventional therapy. Hypoxic respiratory failure was caused by meconium aspiration syndrome (MAS; 49%), pneumonia/sepsis (21%), idiopathic primary pulmonary hypertension of the newborn (PPHN; 17%), or respiratory distress syndrome (RDS; 11%). Infants up to 14 days of age (mean, 1.7 days) with a mean PaO_2 of 46 mmHg and a mean oxygenation index (OI) of 43 cm H_2O/mmHg were initially randomized to receive 100% O_2 with (n = 114) or without (n = 121) 20 ppm nitric oxide for up to 14 days. Response to study drug was defined as a change from baseline in PaO_2 30 minutes after starting treatment (full response = >20 mmHg, partial = 10-20 mmHg, no response = <10 mmHg). Neonates with a less than full response were evaluated for a response to 80 ppm nitric oxide or control gas. The primary results for the intent-to-treat (ITT) population are presented in Table 1.

Table 1
Summary of Clinical Results from NINOS Study
ITT Population

	Control (n = 121)	NO (n = 114)	P value	Absolute rate reduction (%)	Relative rate reduction (%)
Death or ECMO[a,b]	77 (64%)	52 (46%)	0.006	-18.0	-28.3
Death	20 (17%)	16 (14%)	0.60	Not Applicable	Not Applicable
ECMO	66 (55%)	44 (39%)	0.014	-15.9	-29.2

a Extracorporeal membrane oxygenation
b Death or need for ECMO was the study's primary end point

Although the incidence of death by 120 days of age was similar in both groups (NO, 14%; control, 17%), significantly fewer infants in the nitric oxide group required ECMO compared with controls (39% vs. 55%, p = 0.014). The combined incidence of death and/or initiation of ECMO showed a significant advantage for the nitric oxide treated group (46% vs. 64%, p = 0.006).

The primary efficacy endpoint assessed by the actual gas received was evaluated in a post-hoc analysis and is presented in Table 2.

Table 2
Summary of Clinical Results from NINOS Study
Actual-Gas-Received Population

	Control (n = 116)	NO (n = 119)	P value	Absolute rate reduction (%)	Relative rate reduction (%)
Death or ECMOa,b	72 (62%)	57 (48%)	0.036	-14.2	-22.8
Death	18 (16%)	18 (15%)	1.000	Not Applicable	Not Applicable
ECMO	62 (53%)	48 (40%)	0.050	-13.1	-24.5

a Extracorporeal membrane oxygenation
b Death or need for ECMO was the study's primary end point

The response rate (full response, partial response, no response) to 20 ppm inhaled nitric oxide for the actual-gas-received population was also determined in a post-hoc analysis and is presented in Table 3.

Table 3
Response Rate to Study Gas
Actual-Gas-Received Population

Response	Placebo (n = 112)	NO (n = 117)
Full (> 20 torr increase in PaO_2 30 minutes)	16 (14.3%)	58 (49.6%)
Partial (10-20 torr increase in PaO_2 30 minutes)	13 (11.6%)	17 (14.5%)
No (< 10 torr increase in PaO_2 30 minutes)	83 (74.1%)	42 (35.9%)

Data also showed that only 5.5% of neonates who did not respond, or partially responded to the inhaled nitric oxide therapy at a 20 ppm dose were converted to full response with 80 ppm inhaled nitric oxide, indicating no additional benefit of inhaled nitric oxide at 80 ppm. These findings are consistent with conclusions from the original ITT population.

The rate of death or receipt of ECMO was assessed in a post-hoc analysis of the actual-gas-received population by initial response to 20 ppm inhaled nitric oxide, and is presented in Table 4.

Table 4
ECMO Receipt by Initial Response Status
Actual-Gas-Received Population

Response	Rate of Death or ECMO				
	Placebo (n = 112)	NO (n = 117)	P Value*	Absolute Rate reduction (%)	Relative reduction (%)
Fully responded in the first 30 minutes**	8/16 (50%)	15/58 (25.9%)	0.076	-24.1	-48.2
Partial or no response in the first 30 minutes	63/96 (65.6%)	40/59 (67.8%)	0.862	2.2	3.4

* p-value from Fisher's 2-tailed exact test
** full response was defined as ≥20 mmHg increase in PaO_2 after 30 minutes of gas treatment

These results showed that the rate of death or receipt of ECMO between treatment groups differed according to the initial response to 20 ppm inhaled nitric oxide, indicating that patients who initially did not fully respond to inhaled nitric oxide therapy in the first 30 minutes of treatment did not benefit significantly from the therapy.

The nitric oxide group had significantly greater increases in PaO_2 and greater decreases in the OI and the alveolar-arterial oxygen gradient than the control group (p<0.001 for all parameters).

No infant had study drug discontinued for toxicity. Inhaled nitric oxide had no detectable effect on mortality. The adverse events collected in the NINOS trial occurred at similar incidence rates in both treatment groups. (See **Adverse Reactions**).

CINRGI study: This study was a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial of 186 term and late pre-term neonates (≥ 34 weeks gestational age) with pulmonary hypertension and hypoxic respiratory failure, with OI values of ≥ 25 cm H_2O/mmHg. The primary objective of the study was to determine whether INOmax would reduce the receipt of ECMO in these patients. Hypoxic respiratory failure was caused by MAS (35%), idiopathic PPHN (30%), pneumonia/sepsis (24%), or RDS (8%). Patients with a mean PaO_2 of 54 mmHg and a mean OI of 44 cm H_2O/mmHg were randomly assigned to receive either 20 ppm INOmax (n = 97) or nitrogen gas (placebo; n = 89) in addition to their ventilatory support. Patients who exhibited a PaO_2 > 60 mmHg and a pH < 7.55 were weaned to 5 ppm INOmax or placebo. The maximum duration of INOmax therapy was 96 hours. The primary results from the CINRGI study are presented in Table 5.

Table 5
Summary of Clinical Results from CINRGI Study

	Placebo	INO max	P value	Absolute Rate reduction (%)	Relative rate reduction (%)
ECMO [a,b]	51/89 (57%)	30/97 (31%)	<0.001	-26.4	-46.0
Death	5/89 (6%)	3/97 (3%)	0.48	Not Applicable	Not applicable

a Extracorporeal membrane oxygenation
b ECMO was the primary end point of this study

Significantly fewer neonates in the INOmax group required ECMO compared to the control group (31% vs. 57%, p < 0.001). While the number of deaths were similar in both groups (INOmax, 3%; placebo, 6%), the combined incidence of death and/or receipt of ECMO was decreased in the INOmax group (33% vs. 58%, p < 0.001).

In addition, the INOmax group had significantly improved oxygenation as measured by PaO_2, OI, and alveolar-arterial gradient (p < 0.001 for all parameters). Of the 97 patients treated with INOmax, 2 (2%) were withdrawn from study drug due to methemoglobin levels > 4%. The frequency and number of adverse events reported were similar in the two study groups (See **Adverse Reactions**).

INDICATION AND CLINICAL USE

INOmax, in conjunction with ventilatory support and other appropriate agents, is indicated for the treatment of term and late pre-term (≥ 34 weeks) neonates with hypoxic respiratory failure associated with clinical or echocardiographic evidence of pulmonary hypertension, where it improves oxygenation and reduces the need for extracorporeal membrane oxygenation.

The safety and effectiveness of INOmax have been established in a population receiving other therapies for hypoxic respiratory failure, including vasodilators, intravenous fluids, bicarbonate therapy, and mechanical ventilation.
In clinical trials, no efficacy has been demonstrated with the use of INOmax in patients with congenital diaphragmatic hernia.

An adequate pharmacovigilance study, over a minimum of 5 years, will be carried out by INO Therapeutics to confirm the long-term effects associated with the use of INOmax (inhaled nitric oxide) in neonates.

CONTRAINDICATIONS

In patients with the rare cardiovascular defect in which the systemic oxygenation is wholly dependent on extra-pulmonary right-to-left shunting, the use of INOmax has the potential to decrease right-to-left blood flow, which, in this condition, is potentially fatal.

WARNINGS

Left to Right Shunting

Treatment with INOmax might aggravate cardiac insufficiency in a situation with left-to-right shunting. This is due to unwanted pulmonary vasodilation caused by inhaled nitric oxide, resulting in a further increase of already existing pulmonary hyperperfusion. It, therefore, is recommended that prior to the administration of nitric oxide, pulmonary artery catheterization or echocardiographic examination of central hemodynamics be performed.

PRECAUTIONS

General

Initiate any alternative therapies as soon the infant's condition demands, regardless of the response or lack of response to INOmax.

If it is judged that clinical response is inadequate at 4-6 hours after starting INOmax, the following should be considered. For patients who are to be referred to another hospital, to prevent worsening of their condition on acute discontinuation of INOmax, the availability of nitric oxide during transport should be assured. Rescue, such as ECMO where available, should be considered based on continued deterioration or failure to improve, defined by local hospital criteria.

Long-term effects, particularly with regard to pulmonary and neurodevelopmental outcomes associated with INOmax, have not been established beyond 18-24 months. The 18-24 months follow-up study of NINOS subjects was based on a relatively small number of patients treated with placebo (n = 84) and inhaled nitric oxide (n = 88), and the one-year follow-up data of CINRGI subjects was based on 71 patients in the placebo and 74 patients in the inhaled nitric oxide groups. In view of the potential long-term sequelae associated with the underlying condition, persistent pulmonary hypertension of the newborn, and the unknown long-term effects of INOmax, it is recommended that these babies be monitored long-term regarding pulmonary, neurodevelopmental, growth and auditory outcomes.

Health professional staff at neonatal units that administer INOmax should be properly trained in INOmax delivery (see **Training in Administration**) and should be familiar with the instructions for use of the nitric oxide delivery system.

Health professional staff that administers nitric oxide therapy should have access to supplier-provided 24 hour/365 days per year technical support on the delivery and administration of inhaled nitric oxide.
In order to avoid errors in the delivery of nitric oxide therapy health professional staff that administers nitric oxide therapy should ensure that the mode and make of mechanical ventilation being utilized are compatible with the nitric oxide delivery system.

Rebound

The INOmax dose should not be discontinued abruptly as it may result in an increase in pulmonary artery pressure (PAP) and/or worsening of blood oxygenation (PaO_2). Rapid rebound reactions such as intensified pulmonary vasoconstriction and hypoxemia after sudden withdrawal of inhaled nitric oxide therapy have been described, precipitating cardiopulmonary collapse, even in patients without substantial oxygenation improvement. The patient should be treated with increased FiO_2 and/or by reinstallment of therapy with inhaled nitric oxide. When possible, inhaled nitric oxide should be continued until the underlying disease has resolved. Weaning from inhaled nitric oxide should be performed with caution. See **Dosage and Administration** section.
Deterioration in oxygenation and elevation in PAP may also occur in neonate with no apparent response to INOmax. Again, weaning from INOmax should be performed with caution. See **Dosage and Administration** section.

Methemoglobinemia

Neonates are known to have diminished methemoglobin reductase activity compared to adults and could therefore be at greater risk of developing methemoglobinemia. The concentrations of methemoglobin in the blood should be monitored as nitric oxide for inhalation is absorbed systemically and the end products of nitric oxide that enter the systemic circulation are predominantly methemoglobin and nitrate. See **Monitoring Methemoglobin** under **Dosage and Administration**.

Methemoglobinemia increases with the dose of nitric oxide. If methemoglobin levels are > 2.5%, the INOmax dose should be decreased and the administration of reducing agent such as methylene blue may be considered. Following discontinuation or reduction of nitric oxide methemoglobin levels should return to baseline over a period of hours. If methemoglobin levels do not resolve after discontinuation or reduction of therapy additional measures may be warranted, see **Symptoms and Treatment of Overdosage** section.

Elevated NO_2 Levels

NO_2 rapidly forms in gas mixtures containing nitric oxide and O_2, and nitric oxide may in this way cause airway inflammation and damage. The dose of nitric oxide should be reduced if the concentration of nitrogen dioxide exceeds 0.5 ppm. See **Monitoring Nitrogen Dioxide** under **Dosage and Administration**.

In one study, NO_2 levels were < 0.5 ppm when neonates were treated with placebo, 5 ppm, and 20 ppm nitric oxide over the first 48 hours. The 80 ppm group had a mean peak NO_2 level of 2.6 ppm.

Heart Failure

Patients who had pre-existing left ventricular dysfunction treated with inhaled nitric oxide, even for short durations, experienced serious adverse events (e.g., pulmonary edema).

Bleeding Time

Animal models have shown that nitric oxide may interact with homeostasis, resulting in an increased bleeding time. Data in adult humans are conflicting. Inhaled nitric oxide has been found to approximately double bleeding time in a limited study in rabbits and humans. However, there has been no statistically significant increase in bleeding complications in randomized controlled trials in term and late pre-term neonates with hypoxic respiratory failure.

Adults

INOmax is not indicated for use in the adult population.

Use in Pregnancy

Animal reproduction studies have not been conducted with inhaled nitric oxide. It is not known if INOmax can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. Passive exposure to nitric oxide during pregnancy and lactation should be avoided. INOmax is not intended for adults.

Nursing Mothers

INOmax is not indicated for use in the adult population, including nursing mothers. It is not known whether nitric oxide is excreted in human milk.

Pediatric Use

Nitric oxide for inhalation has been studied in a neonatal population up to 14 days of age who were ≥ 34 weeks gestational age. No information about its effectiveness in other age populations is available. Although clinical studies are ongoing, the efficacy and safety of INOmax for neonates less than 34 weeks gestational age has not been established. INOmax is not indicated for neonates less than 34 weeks gestational age.

Drug Interactions

Experimental studies have suggested that nitric oxide and nitrogen dioxide may react chemically with surfactants and/or surfactant proteins. No formal drug-interaction studies have been performed, and a clinically significant interaction with other medications used in the treatment of hypoxic respiratory failure cannot be excluded based on the available data. In particular, although there is no data to evaluate the possibility, nitric oxide donor compounds, including sodium nitroprusside and nitroglycerin, may have an additive effect with INOmax on the risk of developing methemoglobinemia. INOmax has been administered with tolazoline, dopamine, dobutamine, steroids, surfactant, and high-frequency ventilation. INOmax should be used with caution in patients receiving NO donor compounds (e.g. nitroprusside, nitroglycerine, and substances known to increase methemoglobin) because of the potential of methemoglobinemia.

Laboratory Tests

INOmax should be administered with monitoring for PaO_2, methemoglobin, and NO_2. Methemoglobin levels should be measured within one hour after initiation of INOmax therapy and periodically throughout the treatment period using an analyzer, which can reliably distinguish between fetal hemoglobin and methemoglobin. See **Monitoring Methemoglobin** and **Monitoring Nitrogen Dioxide** under **Dosage and Administration**.

ADVERSE REACTIONS

The NINOS and CINRGI studies were not powered to detect statistically significant differences with regards to adverse events between the placebo and inhaled nitric oxide treatment groups.

In the NINOS trial, treatment groups were similar with respect to the incidence and severity of intracranial hemorrhage, Grade IV hemorrhage, periventricular leukomalacia, cerebral infarction, seizures requiring anticonvulsant therapy, pulmonary hemorrhage, or gastrointestinal hemorrhage. The following post-hoc analysis shows the distribution of selected adverse events in the NINOS trial for the actual-drug-received population (n=235).

Selected adverse events in the NINOS trial*
Actual-Gas-Received Population

Adverse Event	Placebo (n=116)	INO (all doses)** (n=119)
Air Leak	14 (12.1%)	18 (15.1%)
Cereberal or Intracranial Infarct •••	21 (18.1%)	21 (17.6%)
Seizures Requiring Treatment	22 (19.0%)	18 (15.1%)
Periventricular leukomalacia (PVL)•••	3 (2.6%)	6 (5.0%)
Other CNS Insult	15 (12.9%)	11 (9.2%)
Pulmonary Hemorrhage•••	5 (4.3%)	5 (4.2%)
Prolonged Oozing from Heel Stick	9 (7.8%)	8 (6.7%)
GI Bleeding	1 (0.9%)	1 (0.8%)
New Intraventricular Hemorrhage (IVH)•••	6 (5.2%)	5 (4.2%)

* The NINOS study prospectively planned to collect only adverse events of particular interest; all adverse events were not systematically collected.
** Patients received maximum 20 ppm or 80 ppm inhaled nitric oxide as per the study protocol.
*** In a post-hoc analysis, among patients who did not receive ECMO and considering only the 20 ppm dose, there were numerical increases in the following outcomes: cerebral/intracranial infarct, periventricular leukomalacia, pulmonary hemorrhage, and new intraventricular hemorrhage although there are limitations to such post-hoc analyses.

The table below shows adverse events with an incidence of at least 5% on INOmax in the CINRGI study, and that were more common on INOmax than on placebo.

Adverse events in the CINRGI trial

Adverse Event	Placebo (n=89)	Inhaled NO (n=97)
Hypotension	9 *(10%)*	13 *(13%)*
Withdrawal	9 *(10%)*	12 *(12%)*
Atelectasis	8 *(9%)*	9 *(9%)*
Hematuria	5*(6%)*	8 *(8%)*
Hyperglycemia	6 *(7%)*	8 *(8%)*
Sepsis	2 *(2%)*	7 *(7%)*
Infection	3 *(3%)*	6 *(6%)*
Stridor	3 *(3%)*	5 *(5%)*
Cellulitis	0 *(0%)*	5 *(5%)*

Data from a post-hoc analysis among patients in the CINRGI study who did not receive ECMO (not randomized sample) showed that inhaled nitric oxide patients had numerical increases in the following adverse events: tachycardia, hypokalemia, infection, fever, cellulites, coagulation disorder, hemorrhage, deafness, and hematuria.

In the NINOS study, doses of inhaled nitric oxide up to 80 ppm and duration of therapy up to 14 days were permitted. Also the delivery devices used in the NINOS study were not able to provide a consistent dose of inhaled nitric oxide, on the other hand, the standardized delivery devices were used in CINRGI study to provide a consistent dose of inhaled nitric oxide. Consequently, 42.9% of patients in the NINOS study (at maximum dose of 20 ppm) exceeded the proposed 0.5 ppm threshold for NO_2 while only 9.7% of patients exceeded this threshold in the CINRGI study. Similarly, 26.4% patients in the NINOS study and 3.6% in the CINRGI study exceeded the proposed 2.5% threshold for methemoglobin level. These results indicate the importance of using standard delivery devices for the safe administration of inhaled nitric oxide therapy.

Long-term Safety

Follow-up exams were performed at 18-24 months for the infants enrolled in the NINOS study. In the infants with available follow-up, there were no statistically significant differences between the two treatment groups with respect to their mental, motor, audiologic, visual or neurologic evaluations. Seventy-four and one-half percent (74.5%) of infants in inhaled nitric oxide group and 76.1% in placebo group were classified as neurologically normal. Mental development of the infants, as assessed by the Bayley scale of mental developmental index (MDI) was similar between the treatment groups. However, a post-hoc analysis of adverse events for the actual-gas-received population showed some numerical differences between treatment groups (see the table below).

Adverse Events at 18-24 months of follow-up in NINOS subjects
Actual-gas-received population

Adverse Event	Placebo	INO (all doses)*
Gait Disturbance (gait functional, gait device required, and no independent walking)	15/84 (17.9%)	22/88 (25.0%)
Cerebral Palsy Present	8/84 (9.5%)	11/88 (12.5%)
At Least One Seizure Since Discharge	12/85 (14.1%)	5/88 (5.7%)
Sensorineural Loss	6/75 (8.0%)	8/73 (11.0%)
Mean Bayley PDI ± STD	94.4 ± 17.9	85.0 ± 21.3
PDI < 50	3/76 (3.9%)	11/83 (13.3%)

*Patients received maximum 20 ppm or 80 ppm INO as per the study protocol.

Long-term effects of INOmax, particularly with regard to pulmonary and neurodevelopmental outcomes, have not been established beyond 18-24 months.

Data from the one-year follow-up of CINRGI study subjects (85% follow-up rate) showed that patients in the inhaled nitric oxide group had a higher percentage of hearing loss (4%) than those in the placebo group (0%) [1]. Additionally, patients treated with inhaled nitric oxide had higher percentages of cerebral palsy (4%) than those treated with placebo (1%).

Data from the one-year follow-up of 145 patients of the original 155 infants in the non-pivotal study INO-01/02 showed that 23% of patients in the inhaled nitric oxide group and 14% in placebo group had severe impairment of overall assessment of neurologic status at one year. The patients in this study were treated with three doses of inhaled nitric oxide (5 ppm, 20 ppm and 80 ppm). However, there was no clear dose–response relationship between the adverse event and the inhaled nitric oxide dose.

The overall 5-year follow-up rate of NINOS and CINRGI study subjects was only 25%. The 5-year follow-up data were based on 43 patients in the placebo group and 55 patients in the inhaled nitric oxide group. Patients treated with inhaled nitric oxide had a significantly higher incidence of gait disturbance at 5-year follow-up (16% in inhaled nitric oxide group versus 2% in placebo group, p = 0.04). Additionally, the percentage of vision problems, recurrent non-febrile seizures was numerically higher among inhaled nitric oxide patients. Due to the 25% follow-up rate, valid conclusions cannot be made.

Post-marketing Experience

The following adverse events have been reported as part of the post-marketing experience with INOmax: accidental exposure, delivery device failure, delivery device misuse, hypoxemia associated with acute interruption of drug therapy.

SYMPTOMS AND TREATMENT OF OVERDOSAGE

Overdosage with INOmax will be manifest by elevations in methemoglobin and NO_2. Elevated NO_2 may cause acute lung injury. Elevations in methemoglobinemia reduce the oxygen delivery capacity of the circulation.

Methemoglobinemia that does not resolve after reduction or discontinuation of therapy can be treated with intravenous vitamin C, intravenous methylene blue, or blood transfusion, based upon the clinical situation.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosage

The minimum effective dose for the indication has not been optimally identified in randomized clinical trials. The initial dose of INOmax should be as low as possible and in no cases higher than 20 ppm for no more than 4 hours. In cases of failure to respond to INOmax at 4-6 hours after starting therapy, further steps should be considered. Between 4-24 hours attempts should be made to decrease the dose as quickly as possible to 5 ppm. Treatment with aggressive attempts to lower the dose to 5 ppm, should be maintained until underlying oxygen saturation has resolved but for no more than 96 hours of therapy at which time the neonate should be weaned from INOmax therapy. See **Precautions: General section.**

Efficacy and safety of INOmax have not been established beyond 96 hours of use. The duration of therapy is variable, but typically less than four days.

An initial dose of 20 ppm was used in the NINOS and CINRGI trials. In CINRGI, patients whose oxygenation improved with 20 ppm were dose-reduced to 5 ppm as tolerated at the end of 4 hours of treatment. In the NINOS trial, patients whose oxygenation failed to improve on 20 ppm could be increased to 80 ppm, but those patients did not then increase their PaO_2 on the higher dose. The risk of methemoglobinemia and elevated NO_2 levels increases significantly when INOmax is administered at doses > 20 ppm.

Weaning/Discontinuation

The INOmax dose should not be discontinued abruptly as it may result in an increase in pulmonary artery pressure (PAP) and/or worsening of blood oxygenation (PaO_2). Deterioration in oxygenation and elevation in PAP may also occur in neonates with no apparent response to INOmax.

Starting as soon as possible and within 4-24 hours of therapy, the dose should be weaned to 5 ppm provided that arterial oxygenation is adequate at this lower dose. INOmax therapy should be maintained at 5 ppm until there is improvement in the neonate's oxygenation such that the FiO_2 (fraction of inspired oxygen) < 0.60.

When the decision is made to discontinue INOmax therapy, the dose should be lowered and steps taken to minimize the frequently encountered transient drop in PaO_2 noted for 10 to 60 minutes after discontinuation of INOmax. One regimen that accomplished this is to reduce the dose to 1 ppm for 30 to 60 minutes. If there is no change in oxygenation during administration of INOmax at 1 ppm, the FiO_2 should be increased by 10%, the INOmax is discontinued, and the neonates monitored closely for signs of hypoxemia. If oxygenation falls > 20%, INOmax therapy should be resumed at 5 ppm and discontinuation of INOmax therapy should be reconsidered after 12 to 24 hours. Infants who cannot be weaned off INOmax by 4 days should undergo careful diagnostic work-up for other diseases.

Administration Parameters

Training in Administration

Healthcare professionals involved in the care of patients on INOmax therapy need to be trained by the manufacturer of the nitric oxide delivery system or have support from personnel trained by the manufacturer in the following key elements of nitric oxide delivery:

1. theory of device operation
2. delivery system setup including connections to gas cylinders and the breathing circuit
3. pre-use procedures (series of steps and tests to verify that the delivery system is fully functional and ready for safe use)
4. gas sensor calibration
5. setting or changing of therapeutic nitric oxide concentration
6. use of backup nitric oxide delivery mode (independent of the main delivery system) to ensure un-interrupted delivery of nitric oxide for inhalation
7. changing gas cylinders and purging the system
8. checking and adjusting alarm settings
9. troubleshooting procedures
10. delivery system maintenance schedule and procedures according to manufacturer specifications

Administration

Prescription and administration of INOmax should be supervised by a physician experienced in neonatal intensive care. Prescription and administration should be limited to those neonatal units that have received adequate training in the use of a nitric oxide delivery system. INOmax should only be delivered according to a neonatologist's prescription.

INOmax is delivered to the patient via mechanical ventilation after dilution with an oxygen/air mixture using an approved nitric oxide delivery system. The delivery system must provide a constant inhaled INOmax concentration irrespective of the ventilator. With a continuous flow neonatal ventilator, this may be achieved by infusing a low flow of INOmax into the inspiratory limb of the ventilator circuit. Intermittent flow neonatal ventilation may be associated with spikes in nitric oxide concentration. The nitric oxide delivery system for intermittent flow ventilation should be adequate to avoid spikes in nitric oxide concentration.

The inspired INOmax concentration must be measured continuously in the inspiratory limb of the circuit near the patient. The nitrogen dioxide (NO_2) concentration and FiO_2 must also be measured at the same site using calibrated and approved monitoring equipment. For patient safety, appropriate alerts must be set for INOmax (± 2 ppm of the prescribed dose), NO_2 (0.5 ppm), and FiO_2 (± 0.05). The INOmax cylinder pressure must be displayed to allow timely cylinder replacement without inadvertent loss of therapy and backup cylinders must be available to provide timely replacement. INOmax therapy must be available for manual ventilation such as suctioning, patient transport, and resuscitation.

In the event of a system failure or a wall-outlet power failure, a backup battery power supply and reserve nitric oxide delivery system should be available. The availability of these backups will minimize the risk of loss of nitric oxide therapy resulting from failure of the primary nitric oxide administration apparatus. The power supply for the monitoring equipment should be independent of the delivery device function.

In order to minimize the risks of hypoxemia associated with acute interruption of drug therapy and accidental exposure, the device should include provision for attachment of two nitric oxide cylinders which can be used alternately via a manifold, or other means to assure a continuous supply of nitric oxide for normal operation of a primary administration system during replacement of cylinders.

INOmax should be administered with monitoring for PaO_2, methemoglobin, and NO_2.

Monitoring Methemoglobin

Neonates are known to have diminished methemoglobin reductase activity compared to adults. Methemoglobin level should be measured within one hour after initiation of INOmax therapy using an analyzer, which can reliably distinguish between fetal hemoglobin and methemoglobin. Although it is unusual for the methemoglobin level to increase significantly if the first level is low, it is prudent to repeat methemoglobin measurements periodically throughout the treatment period. If methemoglobin is > 2.5%, the INOmax dose should be decreased and the administration of reducing agents such as methylene blue may be considered.

Monitoring Nitrogen Dioxide

Immediately prior to each patient initiation, proper procedure must be applied to purge the nitric oxide delivery system of NO_2. The NO_2 concentration should be maintained as low as possible and always < 0.5 ppm. If the NO_2 is > 0.5 ppm, the delivery system should be assessed for malfunction, the NO_2 analyzer should be recalibrated, and the INOmax and/or FiO_2 should be reduced if possible. If there is an unexpected change in INOmax concentration, the delivery system should be assessed for malfunction and the analyzer should be recalibrated.

PHARMACEUTICAL INFORMATION

Drug Substance:	Nitric oxide
Proper name	Nitric oxide
Chemical name	Nitric oxide, nitrogen II oxide
Structural formula	NO
Chemical structure	•N = O:
Molecular mass	30.01 grams
Physical form	gas

Composition:

INOmax is a gaseous blend of nitric oxide and nitrogen (0.08% and 99.92%, respectively for 800 ppm; 0.01% and 99.99%, respectively for 100 ppm).

Stability and Storage Recommendations:

The shelf life of INOmax is 36 months. Cylinders should be stored at 25ºC (77ºF) with excursions permitted between 15-30ºC (59-86ºF) [see USP controlled room temperature].

All regulations concerning handling of pressure vessels must be followed.

Protect the cylinders from shocks, falls, oxidizing and flammable materials, moisture, and sources of heat or ignition.

The installation of a nitric oxide pipeline system with supply station of cylinders, fixed network and terminal units substantially increases the risk of NO_2 formation and delivery to patients and is strongly discouraged.

Transport of cylinders:

The cylinders should be transported with appropriate material in order to protect them from risks of shocks and falls.

Special Instructions:

Used INOmax cylinders are returned to INO Therapeutics.

Occupational Exposure

The upper limit of exposure (mean exposure) to nitric oxide for personnel defined by worker's legislation is 25 ppm for 8 hours (30 mg/m3) in most countries and the corresponding limit for NO_2 is 2 - 3 ppm (4-6 mg/m3).

Availability of Dosage Forms

INOmax® (nitric oxide) for inhalation is supplied in aluminum cylinders as a compressed gas under high pressure (2000 pounds per square inch gauge [psig]) and is available in the following sizes:

Size D portable aluminum cylinders containing 353 liters at STP of nitric oxide gas in 800 ppm concentration in nitrogen (delivered volume 344 liters)

Size D portable aluminum cylinders containing 353 liters at STP of nitric oxide gas in 100 ppm concentration in nitrogen (delivered volume 344 liters)

Size 88 aluminum cylinders containing 1963 liters at STP of nitric oxide gas in 800 ppm concentration in nitrogen (delivered volume 1918 liters)

Size 88 aluminum cylinders containing 1963 liters at STP of nitric oxide gas in 100 ppm concentration in nitrogen (delivered volume 1918 liters)

PHARMACOLOGY

Human

Pharmacokinetics

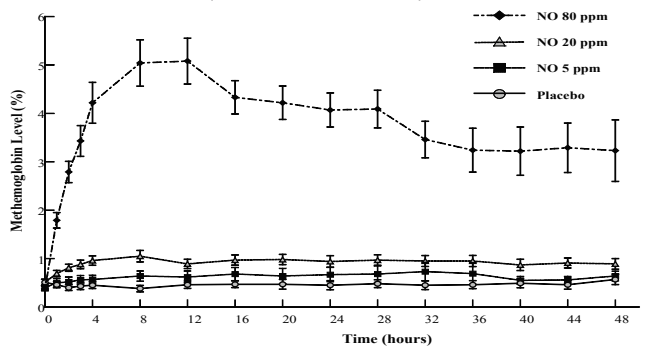
The safety of short-term inhalation of nitric oxide (NO) (40 ppm for 2 hours) in 12 healthy volunteers demonstrated no notable effects on systolic and diastolic blood pressures, heart rate, respiratory rate, or peripheral oxygen saturation. Nor were significant effects on hematologic and chemistry laboratory assessments noted (CTN-NO-93-006). Normal, healthy adult volunteers studies of inhaled nitric oxide at doses of up to 128 ppm, that is greater than any dose used clinically, demonstrate no clinically significant methemoglobinemia. Maximum levels of methemoglobin are achieved after 3 to 5 hours on NO inhalation and pharmacokinetic modeling was performed on the raw data by Ohmeda (RDR 0076). In both healthy subjects and patients with severe heart failure, the metabolism of NO was found to be dependent on the oxygenation of red cell hemoglobin (CTN-NO-93-008). The data indicate that the inactivation of NO occurred in the red blood cells and suggested that oxyhemoglobin acted as an oxygen donor to the NO molecule in its conversion to nitrate. The fraction of NO inactivated via stoichiometric conversion to nitrate and methemoglobin seemed to be determined by the oxyhemoglobin/hemoglobin ratio in the red blood cells. A study of healthy adult volunteers found that not all of the absorbed NO initially forms methemoglobin, but up to approximately 14% of absorbed NO may be converted directly to nitrogen oxides, which have a volume of distribution equal to about one third of body weight and a clearance similar to the glomerular filtration rate (Young et al [2]). Data for another study in healthy adult men indicated that the conversion of NO into NO_3^- is a major metabolic pathway for inhaled NO in humans and that over 70% of inhaled NO is excreted as NO_3^- in the urine (Westfelt et al [3]).

Pharmacokinetics in Neonates

Methemoglobin formation is expected during treatment with inhaled nitric oxide in the proposed dose range and should be dose-dependent. Patients not receiving inhaled nitric oxide typically have methemoglobin levels of 0.2 to 1%. The primary problem with elevated methemoglobin is that it reduces the total oxygen-carrying capacity of blood. The acceptable levels for methemoglobin are controversial. Most investigators have used 5 to 10% methemoglobin as the maximum acceptable level.

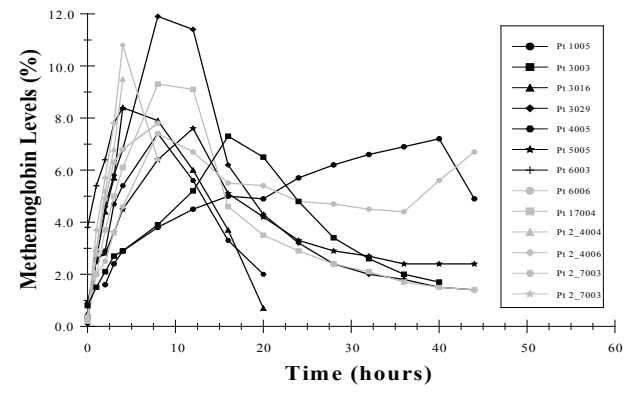
The mean methemoglobin levels for the Ohmeda INO 01/02 trial are shown in Figure 1. As seen, there is a dose-dependent increase in methemoglobin levels with maximal levels of approximately 5% (the predefined level of methemoglobin at which the inhaled nitric oxide dose was to be reduced) in the 80 ppm inhaled nitric oxide dose group. Doses of 20 ppm or less of inhaled nitric oxide, however, had average values for methemoglobin of approximately 1% or less.

FIGURE 1
METHEMOGLOBIN LEVELS- OHMEDA INO 01/02 TRIAL
(MEAN ± STANDARD DEVIATION)



Thirteen of the 37 patients receiving 80 ppm inhaled nitric oxide (35%) in this study developed methemoglobin levels above 7%. The time course for these patients is seen in Figure 2. The mean time to reach their peak level of methemoglobin was 10.5 ± 9.5 hours. Most patients reached this level within the first 18 hours of therapy although one patient did not until 40 hours on inhaled nitric oxide thus emphasizing the need to continue to monitor levels over 48 hours of initiation of therapy. No patient receiving 20 ppm or 5 ppm inhaled nitric oxide in this trial had methemoglobin levels above 7%.

FIGURE 2
METHEMOGLOBIN LEVELS- OHMEDA INO 01/02 TRIAL
PATIENTS WITH METHEMOGLOBINEMIA


Pt 1005
Pt 3003
Pt 3016
Pt 3029
Pt 4005
Pt 5005
Pt 6003
Pt 6006
Pt 17004
Pt 2_4004
Pt 2_4006
Pt 2_7003
Pt 2_7003
Methemoglobin Levels (%)
Time (hours)
0.0
2.0
4.0

INOmax®

monoxyde d'azote pour inhalation
100 ppm
800 ppm

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le monoxyde d'azote est un composé produit par de nombreuses cellules de l'organisme. Il décontracte le muscle lisse vasculaire en se liant au radical hème de la guanylate cyclase cytosolique, activant la guanylate cyclase et augmentant les concentrations intracellulaires de guanosine cyclique-3',5' monophosphate qui entraînent alors une vasodilatation. Lorsqu'il est inhalé, le monoxyde d'azote produit une vasodilatation pulmonaire sélective. Le monoxyde d'azote est très rapidement inactivé en se liant à l'hémoglobine. Ainsi, lorsqu'il est délivré par inhalation, le monoxyde d'azote améliore l'adéquation V/Q et agit comme un vasodilatateur pulmonaire sélectif.

Le monoxyde d'azote inhalé semble augmenter la pression partielle d'oxygène artériel (PaO_2) en dilatant les vaisseaux pulmonaires dans les zones du poumon mieux ventilées, redistribuant le débit sanguin pulmonaire depuis les zones ayant un faible rapport ventilation/perfusion (V/Q) vers des régions ayant un rapport V/Q normal.

Conséquences sur le tonus vasculaire pulmonaire dans l'HTAPP du nouveau-né : l'hypertension pulmonaire persistante (HTAPP) du nouveau-né est une anomalie primitive du développement ou apparaît secondairement à d'autres affections comme le syndrome d'aspiration du méconium, une pneumonie, un sepsis, une maladie des membranes hyalines, une hernie diaphragmatique congénitale ou une hypoplasie pulmonaire. Dans ces affections, la résistance vasculaire pulmonaire (RVP) est élevée, ce qui aboutit à une hypoxémie secondaire au shunt droite-gauche du fait de la persistance du canal artériel et du foramen ovale. L'inhalation de monoxyde d'azote abaisse l'indice d'oxygénation (IO = pression moyenne des voies respiratoires en cm d'H_2O x fraction de la concentration d'oxygène inspiré [FiO_2] x 100 divisé par la concentration artérielle systémique en mmHg [PaO_2]) et élève la PaO_2.

Études cliniques

L'efficacité d'INOmax a été étudiée chez des nouveau-nés à terme et légèrement prématurés présentant une insuffisance respiratoire hypoxique ayant de multiples causes dont l'indice d'oxygénation était ≥ 25 cm H_2O/mmHg.

Dans une analyse post hoc des données provenant d'un sous-groupe de patients des études NINOS et CINRGI, le bénéfice clinique mesuré par l'administration d'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) a été supérieur pour le sous-groupe de patients ne satisfaisant pas aux critères d'ECMO à leur inclusion dans l'étude (NINOS) ou dont l'IO de la ligne de base était inférieur à 40 cm H_2O/mmHg (CINRGI).

Étude NINOS : Le groupe NINOS (Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study : Étude sur le monoxyde d'azote inhalé chez les nouveau-nés) a mené une étude multicentrique randomisée, à double insu, contre placebo, avec 235 nouveau-nés (d'âge gestationnel ≥ 34 semaines) ayant une insuffisance respiratoire hypoxique et un IO ≥ 25 cm H_2O/mmHg.

L'objectif de l'étude était de déterminer si le monoxyde d'azote inhalé pouvait réduire le risque de survenue du décès et/ou de début de l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) dans une cohorte prospective de nouveau-nés nés à terme ou légèrement prématurés et ayant une insuffisance respiratoire ne répondant pas au traitement conventionnel. L'insuffisance respiratoire hypoxique était causée par un syndrome d'aspiration du méconium (49%), une pneumonie ou un sepsis (21%), une hypertension pulmonaire primitive (HTAPP) idiopathique du nouveau-né (17%) ou un syndrome de détresse respiratoire (11%). Des nourrissons âgés au maximum de 14 jours (moyenne : 1,7 jour) ayant une PaO_2 moyenne de 46 mmHg et un indice moyen d'oxygénation (IO) de 43 cm H_2O/mmHg ont été initialement randomisés pour recevoir de l'oxygène (O_2) à 100% avec (n = 114) ou sans (n = 121) 20 ppm de monoxyde d'azote pendant une période pouvant atteindre 14 jours. La réponse au médicament de l'étude a été définie par la variation par rapport à la ligne de base de la PaO_2 30 minutes après le début du traitement (réponse complète = > 20 mmHg, partielle = 10-20 mmHg, absence de réponse = < 10 mmHg). Les nouveau-nés ayant une réponse autre que complète ont été évalués à la recherche d'une réponse avec 80 ppm de monoxyde d'azote ou un gaz témoin. Les principaux résultats pour la population en intention de traiter (ITT) sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1
Résumé des résultats cliniques de l'étude NINOS
Population en intention de traiter

	Témoin (n = 121)	NO (n = 114)	p	Taux de réduction absolue (%)	Taux de réduction relative (%)
Décès ou ECMOa,b	77 (64%)	52 (46%)	0,006	-18,0	-28,3
Décès	20 (17%)	16 (14%)	0,60	Sans objet	Sans objet
ECMO	66 (55%)	44 (39%)	0,014	-15,9	-29,2

a Oxygénation par membrane extracorporelle
b Le décès ou la nécessité d'une ECMO ont constitué le principal critère d'évaluation.

Bien que l'incidence des décès à l'âge de 120 jours ait été comparable dans les deux groupes (NO : 14%; témoins : 17%), significativement moins de nourrissons ont nécessité une ECMO dans le groupe recevant le monoxyde d'azote par rapport au groupe témoin (39% contre 55%, p = 0,014). L'incidence combinée des décès et du déclenchement d'une ECMO a fait apparaître un net avantage en faveur du groupe traité par le monoxyde d'azote (46% contre 64%, p = 0,006).

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité déterminé par le gaz véritablement reçu a été évalué dans une analyse post hoc dont les résultats sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2
Résumé des résultats cliniques de l'étude NINOS
Population ayant véritablement reçu un gaz

	Témoin (n = 116)	NO (n = 119)	p	Taux de réduction absolue (%)	Taux de réduction relative (%)
Décès ou ECMOa,b	72 (62%)	57 (48%)	0,036	-14,2	-22,8
Décès	18 (16%)	18 (15%)	1,000	Sans objet	Sans objet
ECMO	62 (53%)	48 (40%)	0,050	-13,1	-24,5

a Oxygénation par membrane extracorporelle
b Le décès ou la nécessité d'une ECMO ont constitué le principal critère d'évaluation de l'étude.

Le taux de réponse (réponse complète, réponse partielle, absence de réponse) à 20 ppm de monoxyde d'azote inhalé pour la population ayant véritablement reçu un gaz a été également déterminé dans une analyse post hoc et est présenté dans le Tableau 3.

Tableau 3
Taux de réponse au gaz de l'étude
Population ayant véritablement reçu un gaz

Résponse	Placebo (n = 112)	NO (n = 117)
Réponse complète (augmentation de la PaO_2 > 20 Torr à 30 minutes)	16 (14,3%)	58 (49,6%)
Réponse partielle (augmentation de la PaO_2 de 10-20 Torr à 30 minutes)	13 (11,6%)	17 (14,5%)
Absence de réponse (augmentation de la PaO_2 < 10 Torr à 30 minutes)	83 (74,1%)	42 (35,9%)

Des données ont également montré que seulement 5,5% des nouveau-nés qui ne répondaient pas ou ne répondaient que partiellement au traitement par monoxyde d'azote inhalé à la dose de 20 ppm présentaient une réponse complète à la dose de 80 ppm de monoxyde d'azote inhalé, indiquant que cette dernière dose de 80 ppm n'apportait pas d'avantages supplémentaires. Ces résultats concordent avec les conclusions tirées de la population en intention de traiter initiale.

Le taux de décès ou d'administration d'ECMO a été évalué par une analyse post hoc de la population ayant véritablement reçu un gaz selon sa réponse initiale à l'inhalation de 20 ppm de monoxyde d'azote; les résultats en sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4
Effet de l'administration d'ECMO en fonction de la réponse intiale
Population ayant véritablement reçu un gaz

Résponse	Taux de décès ou d'ECMO				
	Placebo (n = 112)	NO (n = 117)	p*	Taux de réduction absolue (%)	Taux de réduction relative (%)
Ont complètement répondu au cours des 30 premières minutes**	8/16 (50%)	15/58 (25,9%)	0,076	-24,1	-48,2
Réponse partielle ou absence de réponse au cours des 30 premières minutes	63/96 (65,6%)	40/59 (67,8%)	0,862	2,2	3,4

* valeur de p calculée par le test exact de Fisher bilatéral
** La réponse complète était définie par une augmentation ≥ 20 mmHg de la PaO_2 après 30 minutes de traitement par le gaz.

Ces résultats ont montré que les taux de décès ou d'administration d'ECMO ont été différents entre les groupes en fonction de la réponse initiale à l'inhalation de 20 ppm de monoxyde d'azote, indiquant que les patients qui n'ont pas d'emblée une réponse complète au monoxyde d'azote inhalé au cours des 30 premières minutes de traitement n'ont pas bénéficié de façon significative du traitement.

Le groupe recevant le monoxyde d'azote a eu des augmentations de la PaO_2 et des baisses de l'IO et du gradient alvéolo-artériel d'oxygène significativement plus importantes que le groupe témoin (p < 0,001 pour tous les paramètres).

Le médicament de l'étude n'a été arrêté chez aucun nourrisson pour un motif de toxicité. Le monoxyde d'azote inhalé n'a eu aucun effet détectable sur la mortalité. L'incidence des événements indésirables signalés au cours de l'étude NINOS a été comparable dans les deux groupes de traitement. (Voir **Réactions indésirables**).

Étude CINRGI : Il s'agissait d'une étude multicentrique, randomisée, contre placebo, à double insu, ayant inclus 186 nouveau-nés à terme ou légèrement prématurés (âge gestationnel ≥ 34 semaines) souffrant d'hypertension pulmonaire et d'insuffisance respiratoire hypoxique, avec un IO ≥ 25 cm H_2O/mmHg. L'objectif principal de l'étude était de déterminer si INOmax pouvait réduire l'administration d'ECMO chez ces patients. L'insuffisance respiratoire hypoxique était provoquée par un syndrome d'aspiration du méconium (35%), une HTAPP idiopathique (30%), une pneumonie/un sepsis (24%) ou un syndrome de détresse respiratoire (8%). Les patients ayant une PaO_2 moyenne de 54 mmHg et un IO moyen de 44 cm H_2O/mmHg ont été randomisés pour recevoir 20 ppm d'INOmax (n = 97) ou de l'azote (placebo; n = 89) en plus de leur assistance ventilatoire. Les patients affichant une PaO_2 > 60 mmHg et un pH < 7,55 étaient progressivement sevrés à 5 ppm d'INOmax ou passés au placebo. La durée maximum du traitement par INOmax a été de 96 heures. Les principaux résultats de l'étude CINRGI sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5
Résumé des résultats cliniques de l'étude CINRGI

	Placebo	INO max	P value	Taux de réduction absolue (%)	Taux de réduction relative (%)
ECMO [a,b]	51/89 (57%)	30/97 (31%)	< 0,001	-26,4	-46,0
Décès	5/89 (6%)	3/97 (3%)	0,48	Sans objet	Sans objet

a Oxygénation par membrane extracorporelle
b L'ECMO était le principal critère d'évaluation de cette étude.

Significativement moins de nouveau-nés ont eu besoin d'une ECMO dans le groupe INOmax comparativement au groupe témoin (31% contre 57%, p < 0,001). Bien que le nombre de décès ait été comparable dans les deux groupes (INOmax : 3%; placebo : 6%), l'incidence combinée des décès et de l'administration d'ECMO a diminué dans le groupe INOmax (33% contre 58%, p < 0,001).

De plus, le groupe INOmax avait une oxygénation significativement améliorée d'après les mesures de la PaO_2, de l'IO et du gradient alvéolo-artériel (p < 0,001 pour tous les paramètres). Parmi les 97 patients traités par INOmax, 2 (2%) ont été retirés de l'étude du médicament en raison de taux de méthémoglobine > 4%. La fréquence et le nombre des événements indésirables signalés ont été semblables dans les deux groupes de l'étude (Voir **Réactions indésirables**).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

INOmax, associé à un soutien ventilatoire et d'autres médicaments appropriés, est indiqué pour le traitement des nouveau-nés à terme ou légèrement prématurés (≥ 34 semaines) ayant une insuffisance respiratoire hypoxique associée à des signes cliniques ou échocardiographiques d'hypertension pulmonaire pour améliorer l'oxygénation et diminuer le besoin d'une oxygénation par membrane extracorporelle.

L'innocuité et l'efficacité d'INOmax ont été établies chez une population de patients recevant d'autres traitements pour insuffisance respiratoire hypoxique incluant des vasodilatateurs, des solutés intraveineux, un traitement par bicarbonates et une ventilation mécanique.

Au cours des essais cliniques, l'utilisation d'INOmax n'a eu aucune efficacité chez les patients ayant une hernie diaphragmatique congénitale.

Une étude de pharmacovigilance adaptée, portant sur une durée minimum de 5 ans, sera menée par INO Therapeutics pour confirmer les effets à long terme associés à l'utilisation d'INOmax (monoxyde d'azote inhalé) chez les nouveau-nés.

CONTRE-INDICATIONS

Chez les patients présentant de rares anomalies congénitales cardiovasculaires dans lesquelles l'oxygénation systémique dépend entièrement du shunt extrapulmonaire droite-gauche, l'utilisation d'INOmax risque de diminuer le débit sanguin droite-gauche, ce qui, dans de telles conditions, est potentiellement fatal.

MISES EN GARDE

Shunt gauche-droit

Un traitement par INOmax pourrait aggraver l'insuffisance cardiaque dans le cas d'un shunt gauche-droite. Cela est lié à une vasodilatation pulmonaire non souhaitée provoquée par le monoxyde d'azote inhalé qui aboutit à une augmentation supplémentaire de l'hyperperfusion pulmonaire déjà présente. En conséquence, il est recommandé de procéder à un cathétérisme de l'artère pulmonaire ou à une étude échocardiographique de l'hémodynamique centrale avant l'administration du monoxyde d'azote.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Commencez tout traitement de remplacement dès que l'état de l'enfant le requiert, sans tenir compte de sa réponse ou absence de réponse à INOmax.

Si la réponse clinique est jugée inadéquate 4 à 6 heures après le début du traitement par INOmax, ce qui suit doit être pris en compte. Pour les patients qui sont transférés vers un autre hôpital, et afin de prévenir une aggravation de leur état du fait d'une interruption brutale d'INOmax, la disponibilité de monoxyde d'azote pendant le transport doit être assurée. Un traitement de sauvetage, comme l'ECMO, là où elle est disponible, doit être envisagé devant une détérioration continue ou une absence d'amélioration, selon les critères définis localement par l'hôpital.

Les effets à long terme associés à l'INOmax, en particulier pour ce qui concerne le développement pulmonaire et neurologique, n'ont pas été établis au-delà de 18 à 24 mois. L'étude de suivi de 18 à 24 mois des patients de l'étude NINOS a reposé sur un nombre relativement faible de patients ayant reçu un placebo (n = 84) ou le monoxyde d'azote inhalé (n = 88), et les données de suivi à un an des patients de l'étude CINRGI ont reposé sur 71 patients dans le groupe placebo et 74 patients dans le groupe du monoxyde d'azote inhalé. Considérant les séquelles potentielles à long terme associées à la maladie sous-jacente (l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né) et les effets inconnus à long terme d'INOmax, la surveillance prolongée de ces bébés est recommandée sur les plans de l'évolution pulmonaire, du développement neurologique, de la croissance et de l'audition.

Les professionnels de santé des unités de néonatalogie qui administrent INOmax doivent être correctement formés à son administration (Voir **Formation à l'administration**) et doivent bien connaître le mode d'emploi du système d'administration du monoxyde d'azote.

Les professionnels de santé qui administrent un traitement par monoxyde d'azote doivent avoir accès 24 heures sur 24 et 365 jours par an au service de soutien technique assuré par le fournisseur pour la délivrance et l'administration de monoxyde d'azote inhalé.

Afin d'éviter des erreurs dans l'administration d'un traitement par monoxyde d'azote, les professionnels de santé qui ont la responsabilité de ce traitement doivent s'assurer que le mode et la marque de l'équipement de ventilation mécanique utilisé sont compatibles avec le système d'administration du monoxyde d'azote.

Rebond

La dose d'INOmax ne doit pas être interrompue brusquement, car cela peut entraîner une augmentation de la pression dans l'artère pulmonaire (PAP) et/ou une détérioration de l'oxygénation du sang (PaO_2). Des réactions de rebond rapides, telles qu'une vasoconstriction pulmonaire plus intense avec hypoxémie après l'interruption brutale du traitement par monoxyde d'azote inhalé ont été décrites, précipitant un collapsus cardiopulmonaire, même chez des patients sans amélioration substantielle de l'oxygénation. Le patient doit être traité avec une FiO_2 augmentée et/ou en réinstituant le traitement par monoxyde d'azote inhalé. Quand cela est possible, le traitement par monoxyde d'azote inhalé doit être poursuivi jusqu'à la disparition de la maladie sous-jacente. Le sevrage du monoxyde d'azote inhalé doit être mené avec prudence. Reportez-vous à la section **Posologie et mode d'administration**.

Une dégradation du niveau d'oxygénation et une élévation de la PAP peuvent également survenir chez les nouveau-nés semblant ne pas répondre à l'INOmax. Encore une fois, le sevrage d'INOmax doit être effectué avec prudence. Reportez-vous à la section **Posologie et mode d'administration**.

Méthémoglobinémie

On sait que l'activité de la méthémoglobine réductase est réduite chez les nouveau-nés par rapport aux adultes et que les nourrissons courent, de ce fait, un plus grand risque de développer une méthémoglobinémie. Les concentrations sanguines de méthémoglobine doivent être surveillées, car le monoxyde d'azote pour inhalation est absorbé par voie systémique et les métabolites finaux du monoxyde d'azote pénétrant la circulation générale sont principalement la méthémoglobine et des nitrates. Reportez-vous à la sous-section **Surveillance de la méthémoglobine** dans la section **Posologie et mode d'administration**.

La méthémoglobinémie augmente avec la dose de monoxyde d'azote. Si les taux de méthémoglobine sont supérieurs à 2,5%, la dose d'INOmax doit être réduite et l'administration d'un agent réducteur comme le bleu de méthylène peut être envisagée. Après l'interruption ou la réduction du monoxyde d'azote, les taux de méthémoglobine doivent revenir à la ligne de base en quelques heures. Si les taux de méthémoglobine n'ont pas baissé après l'interruption ou la réduction du traitement, des mesures supplémentaires peuvent être justifiées; reportez-vous à la section **Symptômes et traitement en cas de surdosage**.

Concentrations élevées de NO_2

Du NO_2 se forme rapidement dans les mélanges de gaz contenant du monoxyde d'azote et de l'O_2; le monoxyde d'azote peut, par ce biais, provoquer une inflammation et des lésions des voies respiratoires. La dose de monoxyde d'azote doit être réduite si la concentration de dioxyde d'azote dépasse 0,5 ppm. Reportez-vous à la sous-section **Surveillance du dioxyde d'azote** dans la section **Posologie et mode d'administration.**

Dans une étude, les taux de NO2 ont été < 0,5 ppm lorsque les nouveau-nés recevaient un placebo, 5 ppm et 20 ppm de monoxyde d'azote au cours des premières 48 heures. Dans le groupe recevant 80 ppm, la concentration maximum moyenne de NO_2 était de 2,6 ppm.

Insuffisance cardiaque

Les patients qui avaient une dysfonction ventriculaire gauche préexistante traitée par monoxyde d'azote inhalé, même pendant de courtes périodes, ont éprouvé des événements indésirables graves (œdème pulmonaire, par exemple).

Temps de saignement

Des modèles animaux ont montré que le monoxyde d'azote peut interagir avec l'homéostasie, entraînant un allongement du temps de saignement. Les données chez l'homme adulte sont contradictoires. Il a été montré que le monoxyde d'azote inhalé multipliait par deux, environ, le temps de saignement dans une petite étude ayant porté sur des lapins et des humains. Il n'y a pas eu, cependant, d'augmentation statistiquement significative des complications hémorragiques au cours des essais randomisés et contrôlés chez les nouveau-nés à terme et légèrement prématurés présentant une insuffisance respiratoire hypoxique.

Adulte

INOmax n'est pas indiqué pour une utilisation chez l'adulte.

Grossesse

Aucune étude sur la reproduction chez l'animal n'a été réalisée avec le monoxyde d'azote inhalé. On ignore si l'INOmax peut entraîner des dommages chez le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut avoir une répercussion sur la capacité de procréation. Une exposition passive au monoxyde d'azote au cours de la grossesse et de l'allaitement doit être évitée. INOmax n'est pas destiné aux adultes.

Allaitement

INOmax n'est pas indiqué pour une utilisation chez l'adulte, y compris chez les mères qui allaitent. On ignore si le monoxyde d'azote passe dans le lait maternel.

Utilisation en pédiatrie

Le monoxyde d'azote pour inhalation a été étudié dans une population de nouveau-nés dont l'âge gestationnel était ≥ 34 semaines et jusqu'à l'âge de 14 jours. Aucune autre information n'est disponible sur son efficacité dans d'autres groupes d'âge. Bien que des études cliniques soient en cours, l'efficacité et l'innocuité d'INOmax chez des nouveau-nés ayant un âge gestationnel inférieur à 34 semaines n'ont pas été établies. INOmax n'est pas indiqué chez les nouveau-nés ayant un âge gestationnel inférieur à 34 semaines.

Interactions médicamenteuses

Des études expérimentales ont suggéré que le monoxyde d'azote et le dioxyde d'azote pouvaient réagir chimiquement avec le surfactant et/ou les protéines du surfactant. Aucune étude formelle n'a été réalisée sur les interactions médicamenteuses et une interaction cliniquement significative avec d'autres médicaments utilisés pour le traitement de l'insuffisance respiratoire hypoxique ne peut pas être exclue à partir des données disponibles. Notamment, bien qu'on ne dispose pas de données pour l'évaluer, la possibilité que des composés donnant du monoxyde d'azote, comme le nitroprussiate de sodium et la nitroglycérine, aient un effet additif avec l'INOmax sur le risque d'apparition d'une méthémoglobinémie ne peut être écartée. INOmax a été administré avec de la tolazoline, dopamine, dobutamine, des stéroïdes, du surfactant, et une ventilation à haute fréquence. INOmax doit être utilisé avec prudence chez des patients recevant des composés donneurs de NO (par exemple nitroprussiate, nitroglycérine, et des substances connues pour augmenter la méthémoglobine) en raison du risque de méthémoglobinémie.

Examens de laboratoire

INOmax doit être administré sous surveillance de la PaO_2, de la méthémoglobine, et du NO_2. Les taux de méthémoglobine doivent être mesurés dans un délai d'une heure après le début du traitement par INOmax puis périodiquement pendant toute la durée du traitement à l'aide d'un analyseur capable de distinguer de façon fiable l'hémoglobine fœtale de la méthémoglobine. Reportez-vous à la sous-section Surveillance de la méthémoglobine et Surveillance du dioxyde d'azote dans la section Posologie et mode d'administration.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les études NINOS et CINRGI n'avaient pas la puissance statistique nécessaire pour détecter de façon significative des différences concernant les événements indésirables entre les groupes placebo et les groupes de traitement par monoxyde d'azote inhalé.

Dans l'essai NINOS, les groupes de traitement ont été comparables pour ce qui concernait l'incidence et la gravité des affections suivantes : hémorragie intracrânienne, hémorragie de grade IV, leucomalacie périventriculaire, infarctus cérébral, crises convulsives nécessitant un traitement anticonvulsivant, hémorragie pulmonaire ou digestive. L'analyse post hoc suivante montre la répartition des événements indésirables sélectionnés dans l'étude NINOS pour la population ayant véritablement reçu le médicament (n = 235).

Événements indésirables sélectionnés dans l'étude NINOS*
Population ayant véritablement reçu un gaz

Événements indésirables	Placebo (n=116)	INO (toutes doses)** (n=119)
Fuites d'air	14 (12,1%)	18 (15,1%)
Infarctus cérébral ou intracrânien***	21 (18,1%)	21 (17,6%)
Crises convulsives nécessitant un traitement	22 (19,0%)	18 (15,1%)
Leucomalacie périventriculaire***	3 (2,6%)	6 (5,0%)
Autre lésion du SNC	15 (12,9%)	11 (9,2%)
Hémorragie pulmonaire***	5 (4,3%)	5 (4,2%)
Suintement prolongé de la piqûre au talon	9 (7,8%)	8 (6,7%)
Saignement digestif	1 (0,9%)	1 (0,8%)
Nouvelle hémorragie intraventriculaire***	6 (5,2%)	5 (4,2%)

* L'Étude NINOS avait prévu de ne collecter de façon prospective que les événements indésirables présentant un intérêt particulier; tous les événements indésirables n'ont pas été recueillis de façon systématique.
**Les patients ont reçu au maximum 20 ppm ou 80 ppm de monoxyde d'azote inhalé comme prévu par le protocole de l'étude.
***Dans une analyse post hoc, il y a eu, parmi les patients n'ayant pas eu d'ECMO et en ne considérant seulement que la dose de 20 ppm, une augmentation du nombre d'événements suivants : infarctus cérébral/intracrânien, leucomalacie périventriculaire, hémorragie pulmonaire, et nouvelle hémorragie intraventriculaire; de telles analyses post hoc présentent toutefois des limites.

Le tableau ci-dessous montre les événements indésirables ayant une incidence d'au moins 5% avec le traitement par INOmax dans l'étude CINRGI et qui ont été plus fréquents avec l'INOmax qu'avec le placebo.

Événements indésirables dans l'étude CINRGI

Événement indésirable	Placebo (n=89)	NO inhalé (n = 97)
Hypotension	9 *(10%)*	13 *(13%)*
Sortie de l'étude	9 *(10%)*	12 *(12%)*
Atélectasie	8 *(9%)*	9 *(9%)*
Hématurie	5*(6%)*	8 *(8%)*
Hyperglycémie	6 *(7%)*	8 *(8%)*
Sepsis	2 *(2%)*	7 *(7%)*
Infection	3 *(3%)*	6 *(6%)*
Stridor	3 *(3%)*	5 *(5%)*
Cellulite	0 *(0%)*	5 *(5%)*

Les données provenant d'une analyse post hoc parmi les patients de l'étude CINRGI qui n'avaient pas eu d'ECMO (échantillon non randomisé) ont montré que les patients ayant reçu du monoxyde d'azote inhalé avaient une augmentation du nombre d'événements indésirables suivants : tachycardie, hypokaliémie, infection, fièvre, cellulite, trouble de la coagulation, hémorragie, surdité et hématurie.

Au cours de l'étude NINOS, des doses de monoxyde d'azote inhalé jusqu'à 80 ppm et une durée de traitement jusqu'à 14 jours étaient autorisées. Il faut également noter que les dispositifs utilisés pour l'administration dans l'étude NINOS n'étaient pas en mesure de fournir une dose constante de monoxyde d'azote inhalé; en revanche, des dispositifs d'administration standardisés ont été utilisés dans l'étude CINRGI pour fournir des doses constantes de monoxyde d'azote inhalé. Par conséquent, 42,9% des patients de l'étude NINOS (à la dose maximum de 20 ppm) ont dépassé le seuil proposé de 0,5 ppm pour le NO_2 alors que seulement 9,7% des patients ont dépassé ce seuil dans l'étude CINRGI. De même, 26,4 % des patients de l'étude NINOS et 3,6% des patients de l'étude CINRGI ont dépassé le seuil proposé de 2,5% pour le taux de méthémoglobine. Ces résultats indiquent l'importance qu'il y a à utiliser des dispositifs d'administration standard pour une administration sécuritaire du traitement par monoxyde d'azote inhalé.

Innocuité à long terme

Des examens de suivi ont été réalisés à 18-24 mois pour les nourrissons inclus dans l'étude NINOS. Chez les nourrissons pour lesquels un suivi est disponible, il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives entre les deux groupes de traitement pour ce qui concerne les évaluations mentales, motrices, audiologiques, visuelles ou neurologiques. Le développement neurologique a été considéré normal pour 74,5% des nourrissons du groupe ayant reçu le monoxyde d'azote inhalé et pour 76,1% des nourrissons du groupe placebo. Le développement mental, évalué par l'échelle de Bayley de l'indice de développement mental (MDI : Mental developmental index) a été comparable dans les deux groupes de traitement. Toutefois, une analyse post hoc des événements indésirables pour la population ayant véritablement reçu un gaz a montré quelques différences numériques entre les groupes de traitement (voir le tableau ci-dessous).

Événements indésirables à 18-24 mois de suivi chez les patients de l'étude NINOS
Population ayant véritablement reçu un gaz

Événements indésirables	Placebo	INO (toutes doses)*
Trouble de la marche (démarche fonctionnelle, dispositif d'aide à la marche requis et aucune marche autonome)	15/84 (17,9%)	22/88 (25,0%)
Présence d'une infirmité motrice cérébrale	8/84 (9,5%)	11/88 (12,5%)
Au moins une crise convulsive depuis la sortie de l'hôpital	12/85 (14,1%)	5/88 (5,7%)
Perte neurosensorielle	6/75 (8,0%)	8/73 (11,0%)
PDI (Indice de développement psychomoteur) de Bayley Écart type	94,4 ± 17,9	85,0 ± 21,3
PDI < 50	3/76 (3,9%)	11/83 (13,3%)

* Les patients ont reçu au maximum 20 ppm ou 80 ppm d'INO comme prévu par le protocole de l'étude.

Les effets à long terme de l'INOmax, en particulier pour ce qui concerne le développement pulmonaire et neurologique, n'ont pas été établis au-delà de 18 à 24 mois.

Les données provenant d'un suivi d'un an des patients de l'étude CINRGI (taux de suivi de 85%) ont montré que les patients du groupe monoxyde d'azote inhalé avaient un pourcentage plus élevé de perte de l'audition (4%) que ceux du groupe placebo (0%)[1]. De plus, le pourcentage d'infirmité motrice cérébrale (IMC) était supérieur dans le groupe de patients traités par monoxyde d'azote inhalé (4%) que dans le groupe ayant reçu un placebo (1%).

Les données provenant d'un suivi d'un an des 145 patients (sur les 155 nourrissons ayant initialement participé à l'étude [non-pivot] INO-01/02) ont montré que 23% des patients du groupe monoxyde d'azote inhalé et 14% du groupe placebo avaient une altération importante de l'évaluation globale de leur statut neurologique à un an. Les patients de cette étude avaient été traités par trois doses de monoxyde d'azote inhalé (5 ppm, 20 ppm et 80 ppm). Il n'y a toutefois pas eu de relation dose-réponse nette entre l'événement indésirable et la dose administrée de monoxyde d'azote inhalé.

Le taux global de suivi à 5 ans des patients de l'étude NINOS et de l'étude CINRGI n'a été que de 25%. Les données de suivi à 5 ans étaient basées sur 43 patients du groupe placebo et 55 patients du groupe monoxyde d'azote inhalé. Les patients traités par monoxyde d'azote inhalé avaient une incidence significativement plus élevée de troubles de la marche au suivi à 5 ans (16% dans le groupe monoxyde d'azote inhalé contre 2% dans le groupe placebo; p = 0,04). De plus, les chiffres des pourcentages des troubles de la vision, des crises convulsives non fébriles récidivantes étaient plus élevés chez les patients du groupe monoxyde d'azote inhalé. Des conclusions valides ne peuvent pas être tirées de ces données en raison d'un taux de suivi de 25%.

Expérience après mise en marché

Les événements indésirables suivants ont été signalés dans le cadre de l'expérience accumulée après la mise en marché d'INOmax : exposition accidentelle, défaillance du système d'administration, mauvaise utilisation du système d'administration, hypoxémie associée à une interruption soudaine du traitement médicamenteux.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSAGE

Un surdosage d'INOmax se manifestera par une augmentation des taux de méthémoglobine et de NO_2. Un NO_2 élevé peut provoquer des lésions pulmonaires aiguës. Une augmentation de la méthémoglobinémie réduit la capacité de distribution de l'oxygène par la circulation sanguine.

Une méthémoglobinémie qui ne disparaît pas après la diminution ou l'arrêt du traitement peut être traitée par injections intraveineuses de vitamine C ou de bleu de méthylène, ou par une transfusion sanguine en fonction de la situation clinique.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie

La dose minimum efficace dans cette indication n'a pas été définie de façon optimale au cours des essais cliniques randomisés. La dose initiale d'INOmax doit être aussi basse que possible et en aucun cas supérieure à 20 ppm pendant une durée ne dépassant pas 4 heures. En cas d'absence de réponse à l'INOmax 4 à 6 heures après le début du traitement, d'autres mesures doivent être envisagées. Entre 4 et 24 heures, des tentatives doivent être faites pour réduire la dose aussi rapidement que possible à 5 ppm. Un traitement avec des tentatives agressives de réduction de la dose à 5 ppm doit être poursuivi jusqu'à ce que la saturation sous-jacente en oxygène soit revenue à la normale, mais pas pendant plus de 96 heures de traitement; au bout de ce délai, le nouveau-né doit être sevré du traitement par INOmax. Reportez-vous à la section **Précautions : Généralités.**

L'efficacité et l'innocuité d'INOmax n'ont pas été établies au-delà de 96 heures d'utilisation. La durée du traitement est variable, mais habituellement inférieure à quatre jours.

Une dose initiale de 20 ppm a été utilisée au cours des études NINOS et CINRGI. Dans l'étude CINRGI, la dose des patients dont l'oxygénation s'améliorait avec 20 ppm a été réduite à 5 ppm, en fonction de leur tolérance au bout de 4 heures de traitement. Dans l'étude NINOS, les patients dont l'oxygénation ne s'améliorait pas avec 20 ppm pouvaient avoir une augmentation de leur dose à 80 ppm, mais la PaO_2 de ces patients n'a pas augmenté sous l'effet de la plus forte dose. Le risque de méthémoglobinémie et d'augmentation des taux de NO_2 augmente significativement lorsque INOmax est administré à des doses > 20 ppm.

Sevrage/Arrêt du traitement

La dose d'INOMAX ne doit pas être interrompue brusquement, car cela peut entraîner une augmentation de la pression dans l'artère pulmonaire (PAP) et/ou une détérioration de l'oxygénation du sang (PaO_2). Une dégradation du niveau d'oxygénation et une élévation de la PAP peuvent également survenir chez les nouveau-nés semblant ne pas répondre à l'INOmax.

Le sevrage progressif avec réduction de la dose à 5 ppm doit commencer dès que possible et dans un délai de 4 à 24 heures après le début du traitement, sous réserve que l'oxygénation artérielle soit adéquate avec cette dose plus faible. Le traitement par INOmax doit être maintenu à 5 ppm jusqu'à ce qu'il y ait une amélioration de l'oxygénation du nouveau-né telle que la FiO_2 (fraction d'oxygène inspiré) soit < 0,60.

Quand la décision est prise d'interrompre le traitement par INOmax, la dose doit être abaissée et des mesures doivent être prises pour minimiser la chute transitoire de la PaO_2 fréquemment observée pendant les 10 à 60 minutes suivant l'arrêt d'INOmax. Un protocole ayant permis d'y parvenir a consisté à réduire la dose à 1 ppm pendant 30 à 60 minutes. S'il n'y a pas de modification de l'oxygénation pendant l'administration d'INOmax à 1 ppm, la FiO_2 doit être augmentée de 10%, INOmax est interrompu et les nouveau-nés sont étroitement surveillés à la recherche de signes d'hypoxémie. Si l'oxygénation tombe à > 20%, le traitement par INOmax doit être repris à 5 ppm et son arrêt doit être de nouveau envisagé au bout de 12 à 24 heures. Les nourrissons qui ne peuvent pas être sevrés d'INOmax au bout de 4 jours doivent bénéficier d'une réévaluation diagnostique complète à la recherche d'autres maladies.

Paramètres d'administration

Formation à l'administration

Les professionnels de santé impliqués dans des soins à des patients recevant un traitement par INOmax doivent suivre une formation assurée par le fabricant du système d'administration de monoxyde d'azote ou bénéficier du soutien d'un personnel formé par le fabricant aux éléments clés suivants concernant la fourniture de monoxyde d'azote :

1. théorie sur le fonctionnement du système
2. installation du système d'administration y compris les raccordements aux bouteilles de gaz et aucircuit respiratoire
3. procédures pré-utilisation (série d'étapes à suivre et de tests à faire pour vérifier que le système d'administration est totalement opérationnel et prêt à être utilisé de façon sécuritaire)
4. étalonnage des capteurs de g